UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1951 N° 45

CONTRIBUTION A L'ETUDE EXPERIMENTALE du Pouvoir Antihistaminique des Eaux Minérales

THESE

pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1951

PAR

Thérèse LAURENT

MEMBRES DU JURY... MM. MERIEL, *Président.*
J. GADRAT
R. DIEULAFÉ *Assesseurs.*
BAZEX
GERAUD, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE
R. LION
2, Rue Romiguières, 2
1951

LAURENT (Thérèse).

Contribution à l'étude expérimentale du Pouvoir Antihistaminique des Eaux minérales.

Toulouse, 1951, Impr. Toulousaine, in-8°, 56 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1951, N° 45.

LAURENT (Thérèse).

Contribution à l'étude expérimentale du Pouvoir Antihistaminique des Eaux minérales.

Toulouse, 1951, Impr. Toulousaine, in-8°, 56 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1951, N° 45.

LAURENT (Thérèse).

Contribution à l'étude expérimentale du Pouvoir Antihistaminique des Eaux minérales.

Toulouse, 1951, Impr. Toulousaine, in-8°, 56 pages.
Thèse Médecine, Toulouse, 1951, N° 45.

LAURENT (Thérèse).

Contribution à l'étude expérimentale du Pouvoir Antihistaminique des Eaux minérales.

Toulouse, 1951, Impr. Toulousaine, in-8°, 56 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1951, N° 45.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549601_0103

CONTRIBUTION A L'ETUDE EXPERIMENTALE

DU

Pouvoir Antihistaminique

des Eaux Minérales

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen	MM.	LEFEBVRE
Assesseur		BRUSTIER
Doyens honoraires		GORSE, CALVET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL	MM. MERIEL	MM. RIBAUT
LAFFORGUE	VALLOIS	SERR.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM.	RISER
Clinique médicale		TAPIE, ROQUES
Clinique obstétricale		GUILHEM
Physiologie		SOULA
Clinique chirurgicale et du cancer		DUCUING
Physique biologique et médicale		BUGNARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		NANTA
Chimie et Toxicologie		BRUSTIER
Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL
Clinique chirurgicale et gynécologique		LEFEBVRE
Anatomie		LAZORTHES
Histoire naturelle		DELAS
Clinique médicale infantile et puériculture		SOREL (R.)
Pharmacie		CAUJOLLE
Pathol. interne et clinique des maladies de la tuberculose		MOREL
Bactériologie, hygiène, médecine sociale		ANDRIEU
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		VIRENQUE
Clinique des maladies des voies urinaires		FABRE (P.)
Matière médicale		VINCENT
Hydrologie thérapeutique et climatologie		MERIEL
Anatomie pathologique		FABRE (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique et chirurgie		CALVET
Clinique ophtalmologique		CALMETTES
Chimie biologique		VALDIGUIE
Médecine légale et du travail		PLANQUES
Histologie et embryologie		BROUSSY
Médecine sociale		BOUNHOURE
Thérapeutique		GADRAT
Pathologie chirurgicale		GRIMOUD
Stomatologie		CADENAT
Professeur à titre personnel		BAISSET

PROFESSEUR SANS CHAIRE

Anatomie	M.	COULOUMA

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie	MM.	POULHÈS
Histologie		BIMES
Sciences Naturelles		BOUISSET
Bactériologie	Mme	ENJALBERT
Chimie Biologique	MM.	POLONOVSKI
Physique Médicale		AUVERGNAT
Pharmacie		COUTURIER
Chimie générale pharmaceutique		BLANC
Botanique	Mme	DULUCQ-MATHOU

AGRÉGÉS

Médecine	MM. DARNAUD, GÉRAUD, DARDENNE, LAPORTE, BAUDOT.	Chirurgie	MM.	RIEUNAU
				DIEULAFE
				DAMBRIN (P.)
Ophtalmologie			MM.	DEODATI
Physique Médicale				MARQUÈS
Obstétrique				PONTONNIER
O. R. L.				CLAUX
Urologie				LHEZ

COURS COMPLEMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM.	GUILHEM
Chimie pathologique		VALDIGUIÉ
Chimie biologique		DOUSTE-BLAZY
Chimie minérale		BLANC
Physique pharmaceutique		AUVERGNAT
Dermatologie et syphiligraphie		BAZEX
Législation pharmaceutique		BOUISSET
Tuberculose		MOREL
Chirurgie pulmonaire		DAMBRIN (P.)
Parasitologie		BAUDOT
Cryptogamie	Mme	DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique	MM.	BLANC
Hydrologie et Géologie		ASTRE
Anatomie médico-chirurgicale		THOMAS
Pharmacodynamie médecine		BAISSET
Pharmacodynamie pharmacie		CAUJOLLE
Hygiène		LAPORTE
Urologie		LHEZ
Ophtalmologie		DEODATI
Neuro-Chirurgie		LAZORTHES
Mycologie		MORQUER
Psychiatrie		GAYRAL
Physiologie		COLOMBIÈS
Secrétaire de la Faculté	M.	ARGILAS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891).

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1951 N° 45

CONTRIBUTION A L'ETUDE EXPERIMENTALE du Pouvoir Antihistaminique des Eaux Minérales

THESE

pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1951

PAR

Thérèse LAURENT

MEMBRES DU JURY... MM. MERIEL, *Président.*
J. GADRAT
R. DIEULAFÉ
BAZEX
Assesseurs.
GERAUD, *Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE
R. LION
2, Rue Romiguières, 2
1951

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MON PÈRE
LE DOCTEUR GEORGES LAURENT
Chirurgien,
Chevalier de la Légion d'Honneur

A MA MÈRE

A MES FRÈRES
LE DOCTEUR GEORGES LAURENT
LE DOCTEUR PAUL LAURENT

A MON BEAU-FRÈRE
LE DOCTEUR JOSEPH CASSIGNEUL

A MES SŒURS ET A MES FRÈRES

MEIS ET AMICIS

A NOTRE MAITRE

ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MERIEL
Professeur d'Hydrologie et de Climatologie
Médecin des Hôpitaux

qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

A NOTRE JURY DE THÈSE

Monsieur le Professeur J. GADRAT
Médecin des Hôpitaux
Professeur de Thérapeutique à la Faculté

Monsieur le Professeur R. DIEULAFÉ
Professeur agrégé à la Faculté

Monsieur le Docteur BAZEX
Chargé de Cours à la Faculté

Monsieur le Professeur GÉRAUD
Professeur Agrégé à la Faculté

A Monsieur le Docteur CUVELIER
Chargé de cours à l'Ecole de Médecine
de Clermont-Ferrand

qui fut le guide constant de notre travail.

A TOUS NOS MAITRES
DE L'ECOLE DE MÉDECINE
DE CLERMONT-FERRAND

A NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MEDECINE
DE STRASBOURG

A NOS MAITRES
DE L'ECOLE DE PUERICULTURE
DE PARIS

Introduction

Le rôle de l'histamine en pathologie générale n'a cessé de croître depuis l'époque (1910) où Dale et Laidlaw avaient les premiers remarqué la parenté des accidents anaphylactiques et de ceux que détermine l'injection intra-veineuse d'histamine. Sans entrer dans l'énumération de toutes les manifestations qui peuvent suggérer l'intervention de l'histamine dans leur mécanisme, il nous faut remarquer que bien souvent il s'agit d'accidents pathologiques justiciables de cures thermales. L'Asthme, l'Urticaire, la Migraine passent généralement pour des affections dans lesquelles les mécanismes allergiques sont fréquents; et ce sont là par ailleurs des indications majeures de la thérapeutique thermale.

Même à s'en tenir à ce cadre étroit il serait donc intéressant de rechercher dans quelles mesures la thérapeutique thermale peut être par quelque côté anti-histaminique.

Mais l'avènement des anti-histaminiques de synthèse a considérablement élargi le rôle de l'hista-

mine ou de produits voisins en pathologie générale. Sans nous égarer dans des généralisations excessives nous voudrions seulement souligner au début de ce travail son intérêt physio-pathologique en ce qui concerne les trois eaux minérales auxquelles notre étude s'est limitée. Le Mont-Dore et La Bourboule en effet soignent l'Asthme et aussi d'autres manifestations respiratoires dans lesquelles un processus d'allergie ou de sensibilisation est ou démontrable ou soupçonné. A Châtel-Guyon nous pouvons penser que certaines colites qu'on y rencontre ont, pour une part plus ou moins importante, un mécanisme histaminique sur lequel Lœper et son école ont spécialement insisté. Nous ne faisons là qu'indiquer un point particulièrement intéressant de la crénothérapie des colites sur lesquelles des études ultérieures seraient souhaitables.

Nous nous tiendrons seulement à ces indications très générales qui marquent suffisamment l'intention de ce travail.

Les travaux antérieurs nous ont servi de plan et nous les rappellerons au cours de cet exposé. Certains ont porté sur la protection de « l'animal entier » vis-à-vis de l'histamine par les eaux minérales et nous commencerons par les citer. Sur ce point nous ajouterons nos expériences personnelles sur les eaux du Mont-Dore, de La Bourboule et de Châtel-Guyon (chapitre I).

Dans un deuxième chapitre nous exposerons les travaux réalisés pour diverses eaux minérales sur des « organes isolés » et là nous n'apporterons pas de contribution personnelle.

Enfin, utilisant une technique mettant en œuvre le test cutané à l'histamine connu dans le nom de

Réaction de Lewis, nous avons complété et précisé les travaux antérieurs grâce à la mise au point d'un appareil destiné à apprécier l'intensité de cette réaction

Toutes ces recherches jointes aux travaux antérieurs constituent un ensemble qui démontre de façon indiscutable un mode d'action anti-histaminique de certaines eaux minérales.

CHAPITRE PREMIER

Action antihistaminique des Eaux minérales éprouvée sur " l'animal entier "

C'est en 1944 que d'abord on a essayé de voir dans quelles mesures il était possible de protéger l'animal contre les accidents toxiques déterminés par l'histamine, à l'aide des eaux minérales. Ce premier travail a été réalisé par E. DUHOT, J. PARIS et M. FONTAN, qui ont d'abord étudié les conditions expérimentales précises de la mortalité entraînée par l'injection sous-cutanée de bichlorhydrate d'histamine. Ils ont observé que lorsque pendant trois semaines ils procédaient à une injection quotidienne d'eau de Contréxeville (source Pavillon) sur tout un lot de cobayes, la mortalité dans ce lot était moindre que dans un lot de cobayes-témoins, lors de l'injection d'histamine.

Ensuite E. DUHOT et M. FONTAN ont étudié l'action directe de l'eau minérale sur l'histamine, en mélangeant in vitro l'eau de Vittel (Grande Sour-

ce) à l'histamine; dans ces conditions une dose supramortelle de chlorhydrate d'histamine, injectée sous la peau du cobaye, n'entraînait pas la mort de l'animal. De plus, lorsque au lieu de mélanger l'eau et l'histamine ils les injectaient séparément de la façon suivante : injection sous-cutanée d'eau de Vittel seule, puis 15 à 30 minutes plus tard injection dans la même région cutanée d'une dose supra-mortelle d'histamine, dans ce cas également, ils évitaient la mort de l'animal.

G. Carraud a repris ces expériences avec l'eau de Châtel-Guyon (Gubler). Il procéda de la même manière, tantôt en mélangeant l'eau minérale à l'histamine, tantôt en pratiquant l'injection d'eau minérale 40 minutes avant l'injection d'histamine; mais cette fois les injections étaient intrapéritonéales au lieu d'être sous-cutanées. Il obtint des résultats comparables, résultats qui mettaient en évidence une action protectrice de l'eau minérale vis-à-vis des phénomènes histaminiques.

Ces expériences in vivo ont été poursuivies par L. Justin-Besançon, L. Lescœur et J. de la Tour, qui ont adopté une autre technique d'administration de l'histamine au cobaye. Ils ont utilisé la voie pulmonaire, l'histamine étant fournie sous forme d'aérosol. Il semblait démontré que les aérosols d'histamine déterminaient chez le cobaye sensiblement les mêmes effets généraux et respiratoires que l'injection sous-cutanée; et sur cette dernière, la méthode présentait un avantage appréciable : celui de pouvoir soustraire le cobaye à l'action de l'histamine au moment désiré; ainsi il était possible de le retirer de l'atmosphère d'histamine avant qu'il ne présente un accident irréversible; et comme l'histamine inhalée ne pro-

duit pas d'accoutumance, l'animal pouvait resservir plusieurs fois aux expériences, les jours suivants, sa sensibilité à l'histamine variant très peu d'un jour à l'autre (Halpern).

C'est pourquoi dans nos recherches sur la protection par les eaux minérales de l'animal entier vis-à-vis de l'histamine, nous avons utilisé ce mode d'administration.

Certes, il est possible que les accidents respiratoires et généraux que présente le cobaye soumis à un aérosol d'histamine ne soient pas d'un mécanisme absolument identique à celui du choc histaminique déterminé par l'injection sous-cutanée ou intrapéritonéale. Mais nous livrons les expériences que nous avons réalisées sans en pousser l'explication physiologique. Nous avons simplement cru opportun d'utiliser une technique qui est généralement proposée pour éprouver les antihistaminiques de synthèse et qui en particulier est décrite par HALPERN dans ses travaux. Rappelons ici comment il décrit les phénomènes apparaissant chez le cobaye soumis aux aérosols d'histamine :

« Dans ces conditions expérimentales les animaux témoins soumis à l'action des aérosols d'histamine présentent, après un délai variant de 30 secondes à une minute, un état de dyspnée caractérisé par un ralentissement de la respiration avec tirage. Celle-ci s'accentue rapidement et est souvent entrecoupée par des quintes de toux qui n'amènent d'ailleurs aucun adoucissement Les animaux s'accroupissent dans une position spéciale, s'asseyant sur leurs pattes de derrière et écartant leurs pattes de devant. Ils manifestent une « soif d'air » intense, se cyanosent, perdent l'équilibre et tombent sans connaissance dans un coma d'asphyxie quasi-

totale. A ce moment la respiration est arrêtée, l'animal est insensible et seuls les battements du cœur très ralentis témoignent de la vie. Si on les retire à temps, il est encore possible de sauver à ce stade la majorité des animaux. Après une phase plus ou moins longue d'apnée, les mouvements respiratoires réapparaissent désordonnés, extrêmement violents, convulsifs, secouant tout le corps de l'animal. Dans les cas favorables, la respiration devient progressivement plus aisée, plus rapide, plus efficace et l'animal sort petit à petit du coma. Il reste encore dyspnéique 10 minutes à 20 minutes; l'auscultation révèle des râles sibilants au niveau des deux champs pulmonaires, puis tout rentre dans l'ordre ».

L. Justin-Besançon, L. Lescœur et J. de la Tour ont appliqué cette technique à l'étude de l'action de l'eau de Vichy (Grande Grille) sur les cobayes soumis aux aérosols d'histamine. Ces cobayes recevaient tous les jours, pendant 21 jours, de l'eau de Vichy; un premier lot la recevait en aérosols, un deuxième lot par la bouche, un troisième lot par la voie sous-cutanée; un quatrième lot représentait les témoins. Après les 21 jours, les cobayes étaient mis à tour de rôle sous la cloche à aérosols d'histamine et, dès les premiers signes d'accidents asphyxiques apparus, ils étaient retirés de la cloche; c'est cette durée de séjour possible sous la cloche que les auteurs ont prise comme repère chiffrable de la résistance des cobayes à l'histamine. Et ils ont obtenu les résultats suivants :

« 1° Nos témoins ont dû être extraits de la cloche entre 1'30" et 2'30" après leur introduction, et deux d'entre eux sont morts après leur sortie. (Moyenne = 2'01").

2° Les animaux ayant reçu l'eau minérale en aérosol ont été extraits entre 2'35" et 3'45" et l'un d'eux qui avait séjourné 4', est mort à la sortie de la cloche. (Moyenne = 3'15").

3° Ceux auxquels l'eau avait été administrée « per os » ont été sortis entre 2'40" et 4'10". Un seul, qui avait séjourné 3'10" est mort à la sortie. (Moyenne = 3'22").

4° Enfin les cobayes qui avaient subi les injections d'eau minérale, ont dû être extraits entre 3'15" et 5'30" et aucun d'eux n'est mort. (Moyenne = 3'57").

La comparaison de ces résultats met en évidence une atténuation nette des effets de l'aérosol d'histamine chez tous les sujets traités par l'eau de Vichy, quel que soit le mode d'introduction. La voie hypodermique semble la plus efficace, puis par ordre d'efficacité décroissante : la voie orale et la voie pulmonaire; toutefois dans tous les cas, cette action anti-histaminique apparaît très partielle.

Les différences constatées selon le mode d'introduction tiennent peut-être seulement aux quantités d'eau réellement introduites; par voie pulmonaire. il est certain que ces quantités ont été très faibles; l'administration « per os » ne va jamais sans perte difficilement chiffrable; c'est peut-être là l'explication simple de différences d'efficacité observées selon le mode d'administration.

Nous avons voulu nous rendre compte de la durée de cette action de l'administration répétée d'eau minérale et de la persistance de l'effet du traitement, un certain temps après sa terminaison. Pour cela nous avons à nouveau repris un lot de cobayes ayant reçu pendant 21 jours des injections quotidiennes d'eau minérale, puis étant restés pendant

21 jours sans aucun traitement. Nous avons alors soumis chacun d'eux à l'aérosol d'histamine. Cette épreuve nous a montré qu'au bout de 21 jours les effets du traitement persistaient au moins partiellement, puisque ces cobayes ont supporté l'aérosol pendant des temps allant de 2'25" à 3'30". (Moyenne 3 minutes) »

RECHERCHES PERSONNELLES

Dans notre travail nous avons repris la technique de ces derniers auteurs pour éprouver les eaux du Mont-Dore-source Chanteurs, de La Bourboule-source Choussy, de Châtel Guyon-source Suzanne

Grâce à la proximité de ces stations du laboratoire de recherches de l'Institut d'Hydrologie de Clermont-Ferrand, il nous a été possible de nous procurer des eaux non floculées. Il est en effet organisé entre cet Institut et les stations voisines un service qui permet l'arrivage quotidien d'une eau prélevée à l'abri de l'air et dans des conditions techniques satisfaisantes et qui au moment de l'emploi est encore parfaitement limpide et ne présente aucun des stigmates de l'eau floculée (réaction à la Benzidine).

Nous avons utilisé 19 cobayes, mâles et femelles de poids variant de 380 gr. à 670 gr.

La solution d'histamine utilisée dans l'appareil à aérosols était la suivante :

Bichlorhydrate d'histamine crist.	0,2 gr.
Glycérine pure	10 gr.
Eau distillée q.s.p.	100 gr.

Quand l'animal est sous la cloche, au moment où l'appareil est mis en marche, on déclenche un

chronomètre. Nous ne reviendrons pas sur la description des manifestations qu'il présente dans ces conditions. Nous rappellerons seulement que, comme HALPERN, nous poursuivons l'expérience jusqu'à ce que le cobaye présente les premiers signes d'accidents asphyxiques et qu'à ce moment, nous le retirons de la cloche. C'est ce temps que l'on note et qui représente celui pendant lequel l'animal a pu supporter impunément l'aérosol.

Nous avons répété les expériences plusieurs jours de suite avec chaque cobaye; et nous avons trouvé des chiffres dont les moyennes sont incluses dans le tableau I à la colonne 1.

Par la suite nous avons divisé ces cobayes en quatre lots : le 1er lot comprenait quatre cobayes servant de témoins, les autres devant recevoir les eaux minérales; un lot de cinq recevait l'eau du Mont-Dore, cinq autres cobayes l'eau de La Bourboule et les cinq derniers l'eau de Châtel-Guyon.

L'eau leur était administrée en injection sous-cutanée. Cette méthode permet de mesurer exactement la quantité d'eau minérale que le cobaye reçoit, à savoir 10 cc. tous les jours pendant 21 jours; elle nous a paru préférable à l'ingestion, qui se rapproche le plus il est vrai de la clinique, mais qui ne permet pas d'administrer des quanités d'eau assez rigoureusement mesurées, et à la méthode des aérosols d'eau minérale qui n'introduit dans l'organisme que des quantités infimes.

Au bout des 21 jours de cure hydrominérale les cobayes ont tous été replacés successivement dans l'atmosphère d'aérosols d'histamine et l'observation nous a donné les chiffres qui sont consignés dans le tableau I à la colonne II.

TABLEAU I

Cure	Cobayes	I. Temps de séjour sous cloche aérosols	II. Après 21 jours de cure		IV. Après 21 jours de repos	
			Temps de séjour	III. Poids	Temps de séjour	Poids
Le Mont-Dore	♀ 590 g.	1'49"	5'04"	525 g.	mort depuis qqs jours	
	♀ 600 g.	1'27"	2'26"	490 g.	2'15"	624 g.
	♀ 620 g.	1'27"	1'43"	490 g.	2'16"	670 g.
	♂ 460 g.	1'36"	2'11"	350 g.	2'19"	502 g.
	♂ 385 g.	1'29"	1'55"	395 g.	2'	536 g.
La Bourboule	♀ 585 g.	1'33"	2'24"	525 g.	2'03"	671 g.
	♂ 390 g.	1'17"	2'19"	380 g.	2'26"	525 g.
	♀ 670 g.	1'55"	2'44"	558 g.	3'25"	690 g.
	♀ 430 g.	1'39"	3'40"	435 g.	5'10"	577 g.
	♂ 490 g.	1'48"	2'18"	477 g.	2'40"	576 g.
Châtel-Guyon	♀ 570 g.	1'34"	2'24"	572 g.	2'32"	722 g.
	♀ 570 g.	1'50"	2'42"	520 g.	2'35"	667 g.
	♀ 480 g.	1'50"	2'32"	475 g.	3'	600 g.
	♀ 500 g.	1'44"	2'27"	458 g.	2'55"	560 g.
	♀ 515 g.	1'44"	2'45"	515 g.	2'18"	642 g.
			Le même jour que les autres cobayes.			
Cobayes-Témoins	♀ 395 g.	2'02"	2'15"	423 g.	2'51"	585 g.
	♂ 500 g.	2'12"	1'35"	535 g.	2'51"	627 g.
	♂ 380 g.	1'30"	1'20"	435 g.	1'37"	612 g.
	♀ 640 g.	2'06"	2'01"	670 g.	2'06"	795 g.

Il faut remarquer que la plupart des cobayes ayant reçu de l'eau minérale avaient maigri notablement, certains de plus de 100 grammes. Voir tableau I colonne III.

Nous avons complété ces résultats en recommençant les séances d'aérosols après 21 jours de repos pour rechercher si la protection anti-histaminique obtenue chez les cobayes traités par les eaux minérales avait quelque stabilité; et cette épreuve nous a montré la persistance des effets du traitement. Voir les résultats à la colonne IV du tableau I.

Nos résultats peuvent être résumés de la façon suivante :

Après 21 jours de cure nous avons obtenu une augmentation du temps de séjour sous la cloche à aérosols qui fut :

1° pour les cobayes qui avaient reçu l'eau du Mont-Dore =16" - 26" - 35" - 59" - sans compter un autre qui était resté 3'15" de plus après la cure qu'auparavant, mais qui est mort plusieurs jours après. (Moyenne = 34" ou 1'06").

2° pour les cobayes qui avaient reçu l'eau de La Bourboule = 30" - 49" - 51" - 1'02" - 2'01". (Moyenne = 1'02").

3° Pour ceux ayant reçu l'eau de Châtel-Guyon = 42" - 43" - 50" - 52" - 1'01". (Moyenne = 49").

Quant aux témoins, les variations dans les deux sens de leur temps de séjour dans la cloche ont été généralement faibles.

De cet ensemble d'expériences il est donc possible de conclure que l'on peut obtenir, avec certaines eaux minérales (La Bourboule : Choussy, Le

Mont-Dore : Chanteurs, Châtel-Guyon : Suzanne) administrées en injections sous-cutanées quotidiennes pendant trois semaines, une action atténuante sur les effets respiratoires et généraux d'un aérosol d'histamine, et ce pouvoir de protection, d'ailleurs partiel, persiste encore trois semaines après la fin des injections.

CHAPITRE II

Expérimentation sur les organes isolés

Dans ce chapitre nous étudions l'action directe de certaines eaux minérales sur les phénomènes physiologiques que détermine l'histamine sur des organes isolés. Nous n'avons pas personnellement expérimenté cette question. Mais il nous semble intéressant de compléter notre travail par le rappel des travaux faits antérieurement sur ce sujet.

L'action des eaux minérales se traduit par une inhibition vis-à-vis de la réponse habituelle de certains organes au contact de l'histamine.

Les organes utilisés furent l'intestin de cobaye et le muscle bronchique du porc.

1° En 1939, CHIRAY, JUSTIN-BESANÇON, DEBRAY et LACOUR étudièrent la contraction de l'intestin isolé de cobaye lorsque celui-ci était plongé dans du liquide de Tyrode contenant de l'histamine; et ils observèrent que l'addition de certaines eaux minérales à ce mélange tantôt abolissait totalement la

contraction intestinale, tantôt l'atténuait simplement, alors que d'autres eaux se révélaient complètement inactives dans ces conditions. Avec l'eau de Vittel (Hépar) et du Boulou l'inhibition fut partielle, mais avec l'eau de Pougues (St-Léger) et celle de Châtel-Guyon (Gubler) elle fut totale.

2° Le muscle bronchique du porc fut utilisé comme organe réactif par R. Cuvelier, J. de la Tour et P. Tronche. Ces auteurs adoptèrent la technique décrite par Villaret, Justin-Besançon et Vexenat dans leur travail sur la contraction acétylcholinique du muscle bronchique.

Nous résumerons le mode opératoire de façon succinte : Le muscle bronchique doit être utilisé frais. Donc aussitôt après la mort on prélève les deux bronches qui sont emportées dans une bouteille isotherme, plongées dans une solution de Locke à 39°, d'un PH élevé (8,3 environ) et saturé d'oxygène. Aussitôt arrivées au laboratoire les bronches sont disséquées; on sépare du cartilage bronchique une bande de muscle lisse de 0.5 cm. de large et de 4 à 5 cm. de long que l'on monte sur le myographe de Gautrelet qui enregistrera les variations de longueur de l'organe isolé: la préparation doit constamment baigner dans un liquide de Locke à 38°, à PH=7,7, parcouru par un courant continu d'oxygène.

Le liquide constitué par moitié de liquide de Locke et moitié d'eau minérale, est additionné de la quantité d'histamine nécessaire pour provoquer ordinairement la contraction du muscle bronchique.

Dans ces conditions, les résultats obtenus par les auteurs furent avec l'eau de Vichy (Grande Grille) :

« 1° Un retard dans l'apparition de la contraction.

2° Une déformation importante de la courbe qui l'enregistre, dont la pente ascendante est très nettement moins accusée, sans que cependant sa flèche soit moins élevée qu'avec le liquide de LOCKE pur ».

3° Si le muscle bronchique est d'abord contracturé par l'histamine puis seulement après lavage est plongé dans l'eau de Vichy, dans ces conditions il n'y a aucun relâchement de la préparation.

Puis ces auteurs ont expérimenté l'eau de Chaudes-Aigues (Par) isotonisée. Les résultats obtenus furent :

« 1° Un retard de la contraction bronchique.

2° Une pente ascendante de la courbe moins accusée et sa flèche réduite de moitié.

3° Un relâchement léger du muscle préalablement contracturé ».

Enfin d'autres eaux minérales ont été utilisées et en particulier celles qui intéressent notre travail:

L'eau de La Bourboule (source Choussy) dont les résultats furent :

« 1° Pas de retard dans l'apparition de la contraction.

« 2° Une courbe considérablement déformée avec une pente ascendante moins accusée et une flèche très nettement réduite.

« 3° Un relâchement progressif du muscle préalablement histaminé et même un relâchement de la préparation fraîche ».

L'eau du Mont-Dore (source Chanteurs) isotonisée qui donna :

« 1° Un retard dans l'apparition de la contraction.

« 2° Une réduction très marquée de la courbe de contraction.

« 3° Un relâchement net du muscle préalablement contracturé ».

On trouvera ci-contre les courbes obtenues par ces auteurs à l'aide des eaux de La Bourboule (fig. I) et du Mont-Dore (fig. II), dont l'aspect dénote une action nettement retardatrice et inhibitrice de ces eaux minérales sur la contraction bronchique déterminée par l'histamine.

Ces expériences ont été par la suite reprises en utilisant non plus le muscle bronchique du porc mais celui de l'homme prélevé sur une pièce fraîche de pneumectomie.

« Les résultats ont été de même sens; mais ils sont plus difficiles à mettre en évidence et, dans ces conditions expérimentales, le muscle bronchique humain nous est apparu moins sensible à l'histamine que celui du porc, peut-être simplement en raison de la préparation pré-opératoire et de l'anesthésie du sujet ayant fourni la pièce opératoire ».

Que devons-nous retenir de ces recherches sur les « organes isolés »? Elles nous démontrent que certaines eaux minérales ont un pouvoir anti-histaminique. Mais il faut convenir que les conditions dans lesquelles elles sont réalisées sont tout à fait artificielles et sont très éloignées de la clinique.

Et pourtant il semble intéressant détudier l'action de l'eau de Châtel-Guyon par la méthode de l'intestin isolé. En effet le goutte à goutte rectal qui représente un mode de thérapeutique thermale très utilisé, amène l'eau minérale directement au contact de la muqueuse intestinale et se place donc

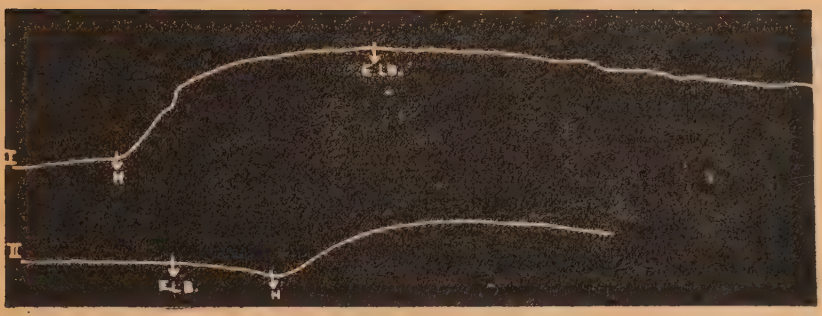


Fig. I.

LA BOURBOULE (Choussy).

I : action de l'histamine sur le muscle bronchique baignant dans le liquide de Locke.

II : action de l'histamine sur le muscle bronchique baignant dans un liquide fait par moitié de liquide de Locke et par moitié d'eau minérale.

H : introduction de l'histamine dans le liquide.

E. LB. : introduction de l'eau de La Bourboule.

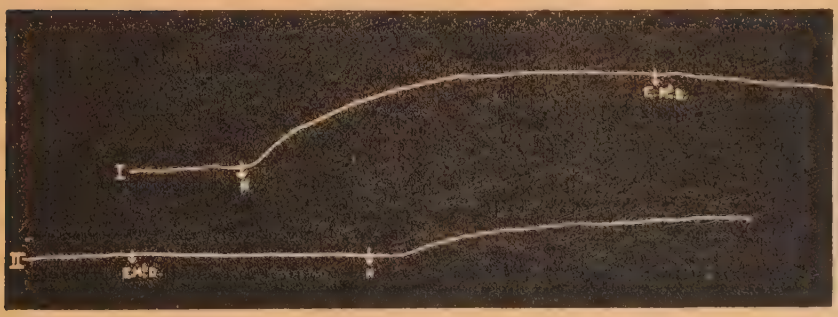


Fig. II.

LE MONT-DORE (Chanteurs).

I - II. H. : idem.

E. Mt-D. : introduction de l'eau du Mont-Dore.

dans des conditions voisines de celles de la méthode expérimentale en question.

De même les eaux du Mont-Dore et de La Bourboule sont administrées le plus souvent par la voie respiratoire (en inhalations, aérosols, etc...) mode thérapeutique qui introduit l'eau minérale au contact de l'arbre bronchique. L'expérimentation de ces eaux minérales par la technique de la bronche isolée acquiert de ce fait une signification toute particulière.

Mais il faut reconnaître qu'il y a encore loin entre le fait clinique et le fait expérimental et que ce dernier explique seulement les effets immédiats du médicament thermal et non des effets tardifs et durables de la cure.

CHAPITRE III

La Réaction de Lewis dans l'étude de l'action antihistaminique des Eaux minérales

La réaction cutanée à l'introduction d'histamine a été d'abord décrite par LEWIS et porte d'ailleurs son nom. Par la suite en 1913 EPPINGER et GUTTMAN, et en 1933 ROUSSY et MOSINGER ont complété son étude.

MODES D'INTRODUCTION DE L'HISTAMINE

Divers modes d'introduction de l'histamine dans la peau ont été utilisés : d'abord la simple piqûre de l'épiderme à travers une goutte de solution d'histamine; c'est évidemment le mode le plus simple; son inconvénient est de ne pas permettre de connaître la quantité d'histamine effectivement introduite. On peut également faire pénétrer l'histamine par friction, par scarification et même ionisation, mais là encore il est bien difficile de savoir les quantités d'histamine réellement mises en œu-

vre et tous ces modes d'action sont inadéquats pour la mise au point d'un test quantitatif. Seule l'injection intradermique avec une seringe étroite et rigoureusement jaugée permet de résoudre cette première condition à l'obtention d'un test quantitatif, qui est d'introduire dans le derme à chaque expérience exactement la même quantité d'histamine. C'est donc à elle que nous avons eu recours.

DESCRIPTION DE LA RÉACTION

Tous les éléments de la réaction de Lewis peuvent être utilisés pour tenter d'apprécier l'intensité du test cutané à l'histamine. Les plus importants et les plus constants de ces éléments sont au nombre de trois et constituent la « Triade de Lewis ». Ce sont, du point d'injection vers la périphérie :

1° Une macule punctiforme de coloration rouge vif, parfois hémorragique, au point d'injection.

2° Une papule œdémateuse apparaissant 15 à 20 secondes après l'injection, augmentant rapidement de surface et d'épaisseur, jusqu'à environ 2 minutes et disparaissant ensuite progressivement en 30 à 60 minutes.

3° Circonscrivant cette papule d'œdème, une aréole érythémateuse, plus ou moins étendue, d'extension centripète, plus ou moins régulière, de coloration plus ou moins intense, qui constitue le troisième élément de la triade. Son diamètre moyen est extrêmement variable. Sa limite périphérique est assez souvent soulignée par une pâleur excessive du tégument voisin décrite par Roussy et Mosinger sous le nom « d'anémie réactionnelle ». Ce dernier aspect n'est pas absolument constant.

A ces trois signes principaux il importe d'en ajouter un quatrième, bien étudié par LAROCHE, SAIDMANN et HADJIPAVLOS et que l'on tire de l'étude des variations de la température cutanée locale: après une chute pouvant atteindre un degré, cette température remonte à son point initial en une à deux minutes, puis dépasse sa valeur de départ de 1 degré 5 à 2 degrés 5 en moyenne, pour ensuite revenir lentement au taux initial. Nous ne ferons que citer les éléments inconstants qui peuvent accompagner la réaction de LEWIS : prurit, sensation calorique subjective locale, perturbation des divers modes de la sensibilité, déclenchement d'un réflexe pilo-moteur immédiat ou secondaire, secousses fibrillaires dans les muscles sous-jacents, apparition de tâches érythémateuses aberrantes, phénomènes généraux du choc histaminique. Nous ne nous y attarderons pas, car leur inconstance ne permet pas de les utiliser pour repérer l'intensité de la réaction.

REPERES QUANTITATIFS DE SON INTENSITE

Les variations de la température locale ont permis à LAROCHE, SAIDMANN et HADJIPAVLOS d'apprécier l'intensité de la réaction de LEWIS; suivant l'importance de l'élevation de cette température cutanée : réaction faible jusqu'à 1 degré 3, modérée de 1 degré 3 à 1 degré 9, marquée de 2 degrés à 3 degrés, forte au-dessus de 3 degrés. Nous n'avons pas l'expérience de ce mode d'appréciation que nous n'avons pas retenu.

Dans des travaux beaucoup plus récents (1948) R. CUVELIER, P. TRONCHÉ et J. NOEL ont simultanément essayé de repérer l'intensité de cette réaction de LEWIS par le temps d'apparition de la ma-

cule punctiforme, par le diamètre maximum de l'aréole périphérique et par la durée de la papule d'œdème. La comparaison de ces trois procédés les a amenés à reconnaître que le meilleur repère chiffrable était le temps d'apparition de la macule punctiforme initiale. Avec un 10e de cc. d'une solution au millième dans le sérum physiologique, ce temps d'apparition est de 30 à 45 secondes. Ce procédé leur a permis de mettre en évidence une action antihistaminique des eaux minérales que nous rappellerons plus loin.

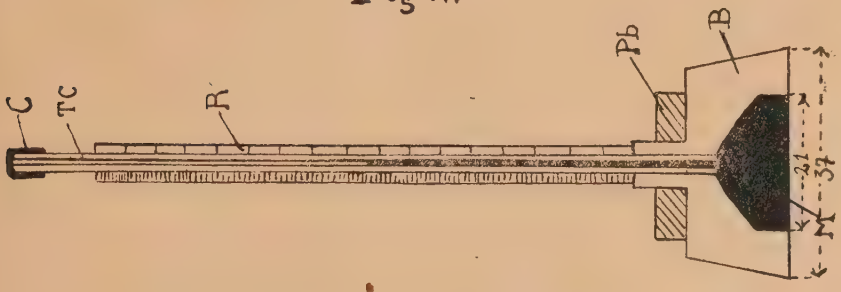
LE PLETHYSMOGRAPHE DERMIQUE OU PAPULOMETRE

Nous pensons avoir pu réaliser une étude quantitative plus précise en utilisant un petit appareil permettant l'étude des variations de volume de la papule œdémateuse. C'est un travail de C.C. Pfeiffer, F. H. Jenney et H. L. Williams (Chicago), qui nous a été signalé par le Dr J. P. Merlen (de Lille), qui nous a permis de mettre au point une technique commode et précise. Ces auteurs après avoir rappelé les premiers essais de Schade (1912), d'Alexander et Coll., de Gowen, ont proposé l'usage d'un appareil qu'ils ont baptisé « Plethysmographe dermique » ou « Papulomètre ».

a) *Description :* Le notre ne diffère du leur que par une simplification sans importance qui en augmente beaucoup la stabilité. La figure III en représente le schéma : B en est la base taillée dans un bouchon de caoutchouc, sa partie centrale est vidée et fermée par la membrane M et un tube capillaire TC, de diamètre intérieur de 1 mm. 5, y plonge; ce tube peut être fermé à son extrémité supé-

rieure par un capuchon de caoutchouc C; un liquide coloré (solution alcoolique de bleu de méthylène à 8 pour cent) remplit toute la partie évidée de B et une partie de TC; une réglette R graduée en

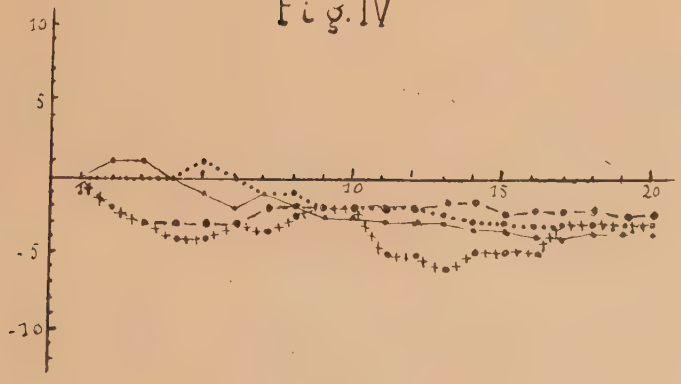
Fig. III



Le Plethysmographe Dermique.

(Papulomètre)

Fig. IV



.—.—.—. : Sérum Physiologique.

..... : Le Mont-Dore.

.-.-.-.-.-.- : Châtel-Guyon.

.++.++. : La Bourboule.

millimètres permet de repérer les variations du niveau du liquide coloré dans TC; enfin Pb représente une rondelle de plomb qui permet d'élever le poids total de l'appareil à 100 grammes, et assure sa stabilité en abaissant suffisamment son centre de gravité; le diamètre de la face inférieure de B reposant sur la peau est de 37 m/m; celui de la surface de la membrane M est de 21 m/m. Dans ces conditions, lorsque l'appareil est placé sur la surface de la peau et le capuchon supérieur enlevé, le niveau du liquide dans le tube capillaire est extrêmement sensible aux modifications de la surface de la peau; ainsi le pouls est marqué d'oscillations régulières.

De plus C.C. Pfeiffer, E. H. Jenney et H. L. Williams ont montré que l'application de ces 100 grammes sur une surface de 782 m/m^2 (celle de la face inférieure de la base de caoutchouc) pendant 45 minutes ne dépassait pas les limites d'élasticité de la peau, puisqu'il ne se produit pas d'élevation spontanée du liquide dans T.C. pendant ce temps. De même ils ont montré que les changements de température de la peau ne peuvent pas entraîner des erreurs de lecture suffisantes pour appeler une correction.

b) *Application à l'étude de l'évolution de la papule de la réaction de Lewis.*

Nous avons utilisé cet appareil de la manière suivante, pour apprécier l'intensité de la réaction de Lewis. L'injection intradermique d'un 10ème de cc. rigoureusement mesuré d'une solution de bichlorhydrate d'histamine à 1°/oo dans du sérum physiologique était pratiquée à la face antérieure de l'avant-bras sur sa partie la plus plane, et après

avoir soigneusement immobilisé ce dernier à l'aide de petits sacs de sable. Simultanément un chronomètre est mis en marche. Le pléthysmographe est alors placé sur la papule obtenue et on voit le liquide coloré monter dans le tube capillaire et s'arrêter devant une division de la réglette qu'il est facile de repérer. La première lecture est faite une minute après l'injection et les lectures suivantes toutes les minutes pendant 30 minutes. Notons que lorsqu'après chaque expérience on enlève l'appareil de la peau, il faut préalablement remettre son capuchon à son extrémité supérieure, pour éviter que la pression de la colonne de liquide ne détermine la rupture de la membrane de caoutchouc; pour replacer l'appareil sur la peau on enlève à nouveau ce capuchon.

Le sujet utilisé pour nos expériences n'avait jamais présenté de manifestations allergiques ou para-allergiques, encore moins d'accidents anaphylactiques.

Nous avons d'abord vérifié que le phénomène observé par cette technique était suffisamment constant chez un sujet déterminé, dans une région tégumentaire déterminée, pour qu'il puisse servir de repère. C'est pourquoi nous avons reproduit à plusieurs reprises le phénomène et son observation quantitative chez le même sujet, dans la même région cutanée. Nos observations en sont consignées dans le tableau III et la figure V.

Leur examen nous montre que le phénomène se reproduit à peu près toujours dans les mêmes conditions et les écarts observés nous permettent d'apprécier la sensibilité de la méthode.

RÉACTION DE LEWIS EN MILIEU HYDROMINERAL

Comme notre intention était d'éprouver successivement diverses eaux minérales préalablement mélangées à une solution-mère d'histamine, nous nous sommes demandé si les papules d'œdème déterminées par l'injection de ces eaux minérales seules dans le derme n'avaient pas une vitesse d'évolution et de résorption très différente, susceptible d'influer d'une façon appréciable sur le test que nous voulions mettre en œuvre. Nous avions d'autant plus de raison de le penser que C.C. PFEIFFER et Coll. avaient montré que des papules intradermiques de solutions salines ou glucosées de concentration très différente ne se résorbaient pas dans le derme avec la même vitesse.

C'est pourquoi dans une autre série d'expériences préliminaires nous avons étudié à l'aide du plethysmographe dermique le mode de résorption des papules dermiques obtenues par des injections intradermiques de diverses eaux minérales. A vrai dire cette étude avait déjà fait l'objet d'autres recherches, en 1932-1933, de la part de E. DUHOT et R. CUVELIER qui avaient montré que le test d'ALDRICH et MAC CLURE réalisé avec diverses eaux minérales ne donnait pas des réponses très différentes quelle que soit la tension osmotique des eaux expérimentées.

Nos recherches avec le plethysmographe dermique ont confirmé ces recherches plus anciennes. Elles sont consignées dans le tableau IV et la figure IV qui montrent que, dans les délais dans lesquels l'observation de la papule de LEWIS est suivie, les résorptions intradermiques des diverses eaux minérales ne sont pas assez différentes entre elles et

celles du sérum physiologique pour fausser les tests anti-histaminiques que nous avions l'intention de mettre en œuvre.

Il ne nous restait donc plus qu'à essayer chez le même sujet, dans le même territoire cutané, en injections intradermiques successives, des solutions préparées de la manière suivante :

d'une part une solution-témoin contenant 1 cc. d'une solution-mère de bichlorhydrate d'histamine à 1% et 9 cc. de sérum physiologique;

d'autre part des solutions contenant le même centimètre cube de solution de bichlorhydrate d'histamine à 1% mais dilué avec 9 cc. de diverses eaux minérales.

Nos résultats ont dans l'ensemble confirmé et précisé les observations antérieures de R. Cuvelier, P. Tronche et J. Noel.

Il ne nous reste donc à exposer successivement celles-ci et celles-là.

A) *Expériences de R. Cuvelier, P. Tronche et J. Noël :*

Nous ne pouvons mieux faire que rapporter leur protocole expérimental qui fut le suivant :

« 1° Préparation d'une solution-mère de chlorhydrate d'histamine à 1% par dissolution de 20 mmgr. du produit dans 2 cc. de sérum physiologique

2° Préparation des solutions à injecter, obtenues par mélange de :

a) témoin : un 10e de cc. de la solution-mère et de 9/10 de cc de sérum physiologique.

b) Pour chaque eau minérale : un 10e de cc. de la solution-mère et de 9/10 de cc. de l'eau minérale expérimentée.

3° Injections intradermiques, chez le même sujet, dans le même territoire cutané, de un 10e de cc. de chacune des solutions préparées. Les injections sont faites de 2 en 2 minutes, à une distance suffisante — 5 cm. — les unes des autres pour éviter toute interréaction.

Pour chacune d'elles les divers éléments de la triade de Lewis sont observés.

Les eaux expérimentées étaient des eaux transportées, donc refroidies et floculées. Chez trois sujets, les sources suivantes ont été expérimentées : Vichy (Grande Grille), La Bourboule (Choussy), Le Mont-Dore (Chanteurs), Saint-Nectaire (Saint-Cézaire), Châtel-Guyon (Suzanne) ; chez quatre autres : Vichy (Chomel), La Bourboule (Fenestre), Le Mont-Dore (Chazerat), Saint-Nectaire (Mandon), Châtel-Guyon (Deval).

Les résultats sont consignés dans le tableau II.

L'étude de ces résultats obtenus permet de tirer les conclusions suivantes : Sur tous les éléments du test de Lewis les diverses eaux minérales ont eu, fortement ou modérément, une action atténuante ou retardatrice ».

Mais finalement c'est la mesure du temps d'apparition de la rougeur locale (ou macule punctiforme) qui est apparue comme le meilleur répère chiffrable.

« La comparaison des résultats permet de donner les moyennes suivantes à l'augmentation du temps d'apparition de cette rougeur locale en milieu hydrominéral : avec La Bourboule-Choussy et le Mont-Dore-Chanteurs = 100% ; avec La Bourboule-Fenestre et le Mont-Dore-Chazerat = 77% ; avec Saint-Nectaire-Saint-Cézaire et Châtel-Guyon = 66% ; avec Vichy-Grande Grille = 50% ; avec Châtel-Guyon-Deval =35% ; avec Vichy-Chomel = 32%, et avec Saint-Nectaire-Mandon =25% ».

TABLEAU II

SUJET I. **21 avril 1948**

Injection intradermiques de 1/10e de cc. de Sérum Physiologique ou d'eau minérale contenant 1/10e de mmgr. de chlorhydrate d'histamine. Injections successives de 3 en 3 minutes.

	Témoin	Vichy	La Bourboule	Mont-Dore	St-Nectaire	Châtel-Guyon
Rougeur locale au bout de	30 sec.	45 sec.	60 sec.	60 sec.	50 sec.	50 sec.
Diamètre de l'aréole	13 mm.	10 mm.	13 mm.	9 mm.	9 mm.	9 mm.
Durée de l'œdème	2 h. 30	3 h.	> 2 h.	2 h.	< 2 h.	2 h. 30

Remarques. — Sujet sensibilisé. Réaction générale : bouffée de chaleur et prurit 5 minutes après la première injection.

Dimensions de l'œdème : analogues à celles du témoin pour Vichy et La Bourbourle, très faible pour le Mont-Dore et Saint-Nectaire. A noter avec le Mont-Dore, une petite zone centrale de pâleur ischémique, persistant pendant les trois-quarts du temps de l'observation.

SUJET II. **21 avril 1948**

Même technique que ci-dessus. Injections de 1 en 1 minute.

	Témoin	Vichy	La Bourboule	Mont-Dore	St-Nectaire	Châtel-Guyon
Rougeur locale au bout de ..	30 sec.	45 sec.	60 sec.	65 sec.	55 sec.	50 sec.
Diamètre de l'aréole .	14 mm.	10 mm.	10 mm.	12 mm.	9 mm.	8 mm.
Durée de l'œdème ..	> 2 h,45	> 2 h.50	> 2 h.	2 h.	< 2 h.	2 h. 45

Remarques. — Antécédents urticariens. Réaction générale avec urticaire étendu, bouffées de chaleur et prurit 7 minutes après la première injection. Dimensions de l'œdème analogues à celles du témoin pour Vichy etLa Bourboule, très faibles pour les trois autres. Avec le Mont-Dore, petite zone centrale de pâleur ischémique. Prurit local moins marqué avec Châtel-Guyon qu'avec les autres.

TABLEAU II

SUJET III. **21 avril 1948**

Même technique que ci-dessus. Injections de 2 en 2 minutes.

	Témoin	Vichy	La Bourboule	Mont-Dore	St-Nectaire	Châtel-Guyon
Rougeur locale au bout de ..	30 sec.	40 sec.	50 sec.	35 sec.	45 sec.	45 sec.
Diamètre de l'aréole ...	14 mm.	13 mm.	9 mm.	10 mm.	8 mm.	12 mm.
Durée de l'œdème ..	2 h. 45	2 h. 30	2 h. 30	2 h.	2 h.	2 h.30

Remarques. — Réaction générale au bout de 4 minutes. Vaso-dilatation conjonctivale pendant 3 heures.

Prurit local au bout de 15 minutes. Chaleur locale peu marquée en comparaison des observations I et II.

Dimensions de l'œdème difficilement comparable sauf pour Saint-Nectaire, beaucoup plus faibles que celles du témoin.

SUJET IV. **28 avril 1948**

Même technique que ci-dessus. Injections de 2 en 2 minutes.

	Témoin	Vichy Chomel	La Bourboule Fenestre	Mont-Dore Chazerat	St-Nectaire Mandon	Châtel-Guyon Deval
Rougeur locale au bout de ...	45 sec.	55 sec.	60 sec.	75 sec.	75 sec.	50 sec.
Diamètre de l'aréole ...	11 mm. 5	10 mm.	9 mm.	9 mm.	9 mm.	8 mm.
Durée de l'œdème ..	2 h.	2 h.	?	?	?	?

Remarques. — Réaction générale au bout de 15 minutes : urticaire étendu et céphalée.

Pas de prurit local.

Durée et dimensions de la papule d'œdème difficiles à apprécier.

TABLEAU II

SUJET V. — **28 avril 1948**

Même technique que ci-dessus.

	Témoin	Vichy Chomel	La Bourboule Fenestre	Mont-Dore Chazerat	St-Nectaire Mandon	Châtel-Guyon Deval
Rougeur locale au bout de ...	40 sec.	45 sec.	60 sec.	45 sec.	40 sec.	60 sec.
Diamètre de l'aréole ...	13 mm.	9 mm.	8 mm.	10 mm.	10 mm.	8 mm.
Durée de l'œdème ..	1 h. 30	1 h. 30	1 h. 30	1 h. 30	1 h. 30	1 h. 30

Remarques. — Réaction générale urticarienne assez marquée. Lecture de la durée et des dimensions de l'œdème difficile.

SUJET VI. — **28 avril 1948**

Même technique que ci-dessus.

	Témoin	Vichy Chomel	La Bourboule Fenestre	Mont-Dore Chazerat	St-Nectaire Mandon	Châtel-Guyon Deval
Rougeur locale au bout de ...	35 sec.	50 sec.	60 sec.	50 sec.	40 sec.	50 sec.
Diamètre de l'aréole ...	11 mm.	9 mm.	8 mm.	9 mm.	9 mm.	9 mm.

Remarques. — Réaction générale peu marquée.

SUJET VII. — **28 avril 1948**

Injections intra-dermiques d'une 20 de cc. de Sérum Physiologique ou d'eau minérale contenant un 20 de mmgr. de chlorhydrate d'histamine.

	Témoin	Vichy Chomel	La Bourboule Fenestre	Mont-Dore Chazerat	St-Nectaire Mandon	Châtel-Guyon Deval
Rougeur locale au bout de ...	35 sec.	55 sec.	60 sec.	65 sec.	40 sec.	50 sec.

Ces expériences avaient été réalisées avec des eaux embouteillées et floculées. Pour Vichy, du Fayet de la Tour dans sa thèse les a reprises avec des eaux fraîchement prélevées au griffon, et a observé dans ces conditions que ce temps d'apparition de la macule punctiforme était encore très notablement augmenté; alors qu'avec l'eau de Vichy-Grande Grille vieillie cette augmentation était de 50%, avec l'eau fraîchement prélevée au griffon elle atteint 200%.

B) Expériences personnelles
(Emploi du plethysmographe dermique)

Voulant reprendre ces expériences d'une façon précise à l'aide du plethysmographe il était donc très important que nous puissions utiliser des eaux non floculées; pour se faire nous avons utilisé le procédé décrit au chapitre I. Avec ces eaux non floculées nous avons préparées les diverses solutions à expérimenter selon le même protocole utilisé par R. Cuvelier, P. Tronche et J. Noel. Pour chaque eau minérale nous avons répété plusieurs fois l'expérience, de même que pour la solution témoin au sérum physiologique. Entre chaque expérience nous avons toujours laissé un laps de temps suffisant pour que la réaction histaminique précédente soit complètement effacée. Les résultats que nous avons obtenus tant avec le sérum physiologique qu'avec les eaux de La Bourboule-Choussy, Le Mont-Dore-Chanteurs. Châtel-Guyon-Suzanne, sont consignés dans les tableaux III (sérum physiologique), V (La Bourboule), VI (Le Mont-Dore), VII (Châtel-Guyon) et les figures V, VI, VII, VIII.

TABLEAU III

Min.	I	II	III	IV	V
1	0	0	0	0	0
2		4	1	1	2,5
3	7	8	5	4	6,5
4	12,5	10,5	8,5	8	10,5
5	15,5	14	11	11	14,5
6	18	17	15	14	17,5
7	21,5	18,5	17	16	20,5
8	25,5	20	19,5	17,5	21
9	27	20,5	21	18	22,5
10	29,5	21	23,5	20,5	23
11	29,5	20	23,5	20	23
12	26	20	23,5	20	22,5
13	26	20	23,5	20	24
14	26	19	22	19	24
15	26	18	21,5	17	26,5
16	27	19	21	17	25,5
17	27	19	22	16	25
18	27	18	22,5	16	25
19	27	17	21,5	14	23
20	25,5	16	22	15	22,5
21	22,5	15	22,5	15	22,5
22	24	15	22,5	12,5	22,5
23	24	15	23	13	22,5
24	19	14,5	23		22
25	20	14	21		21,5
26	19	13,5	22		
27	19,5	13,5	20,5		
28	20	13,5	20		
29	20	13	21		
30	21	13,5	19		

TABLEAU IV

Min.	S.P.	M.D.	C.G.	la B.
1	0	0	0	0
2	1	0	- 2	- 2
3	1	0	- 3	- 3
4	0	0	- 3	- 4
5	- 1	1	- 3	- 4
6	- 2	0	- 3	- 3
7	- 1	- 1	- 2	- 3,5
8	- 2	- 1	- 2	- 2,5
9	- 2,5	- 2	- 2	- 2
10	- 2,5	- 2	- 2	- 2
11	- 3	- 2	- 2	- 5
12	- 3	- 2	- 2	- 5
13	- 3	- 2,5	- 1,5	- 6
14	- 3,5	- 3	- 1,5	- 5
15	- 3,5	- 3	- 2,5	- 5
16	- 4	- 3	- 2	- 5
17	- 4	- 3	- 2	- 3
18	- 3,5	- 3	- 2	- 3
19	- 3,5	- 3,5	- 2,5	- 3
20	- 3,5	- 3	- 2,5	- 3

TABLEAU V

Min.	I	II	III
1	0	0	0
2	1,5	- 1	- 0,5
3	3	- 0,5	1,5
4	5,5	1,5	3,5
5	8,5	2,5	5,5
6	10	4,5	7
7	11,5	5,5	8,5
8	12	6,5	9
9	13	8	8'5
10	13	7,5	9
11	13	7	8,5
12	13	7	8
13	14	7,5	7,5
14	13,5	7,5	7,5
15	14	7,5	7,5
16	13	7,5	8
17	14	7,5	8
18	13	7,5	4,5
19	13,5	7	5
20	13	6,5	4,5
21	13	7	10
22	13	7,5	4,5
23	12	7,5	5
24	13	7	4,5
25	12,5	7	4,5
26	12	6,5	3,5
27	12	5,5	3,5
28	11	6	3,5
29	11	6	3,5
30	11	5,5	3,5

TABLEAU VI

Min.	I	II	III
1	0	0	0
2	1	0	- 0,5
3	3	3	0,5
4	6,5	6	2,5
5	8	8	4
6	11	9	5
7	13,5	8.5	8
8	14,5	11	9
9	15,5	10	9,5
10	15,5	11	10
11	16	12	10
12	14,5	12	10
13	14,5	12,5	9,5
14	16	12	10
15	16	12	11
16	16	11	10,5
17	16	11	9
18	15,5	10	9,5
19	14	9,5	10
20	13	9	10
21	13	7	10
22	12,5	6	9,5
23	12,5	6	9
24	11,5	6,5	9
25	11	6	9
26	10,5	7	9
27	10,5	9	9
28	10	8	8,5
29	9,5	8	8
30	9,5	8,5	8

TABLEAU VII

Mim.	I	II	III
1	0	0	0
2	- 0,5	2	- 0,5
3	0	3,5	1,5
4	1,5	6	4
5	3,5	7,5	8
6	6,5	9	10
7	7,5	11	11,5
8	8,5	12,5	12,5
9	8,5	13	12
10	8,5	13	12
11	7,5	12,5	12,5
12	7,5	12,5	12
13	7	11,5	12,5
4	6.5	11,5	12,5
5	5,5	11	12
16	4,5	10,5	12
7	4	10	11,5
18	4	9,5	11
19	4	8,5	12
20	3,5	7,5	13
21	3,5	7,5	13
22	3,5	6,5	12
23	2,5	6.5	11,5
24	2,5	6,5	11,5
25	2	6	12
26	1,5	6,5	11,5
27	1,5	6,5	11
28	2,5	7	10
29	0	6,5	9,5
30	- 0,5	6,5	9

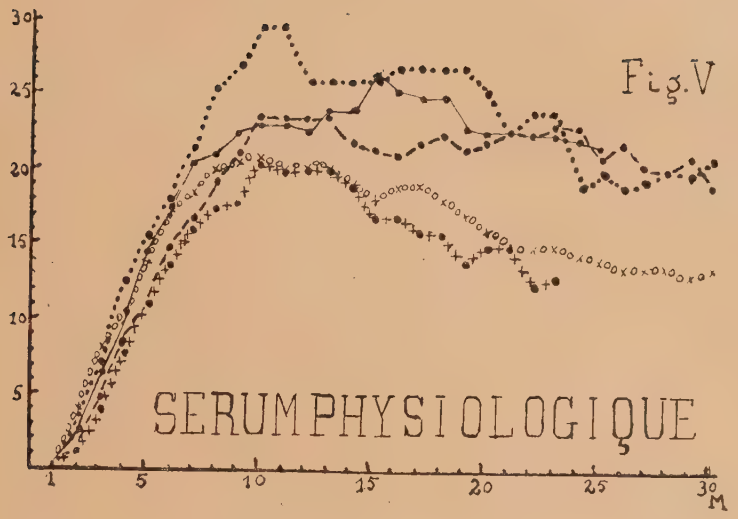

30
25
20
15
10
5
1
5
10
15
20
25
30
M
SERUM PHYSIOLOGIQUE

Fig. V

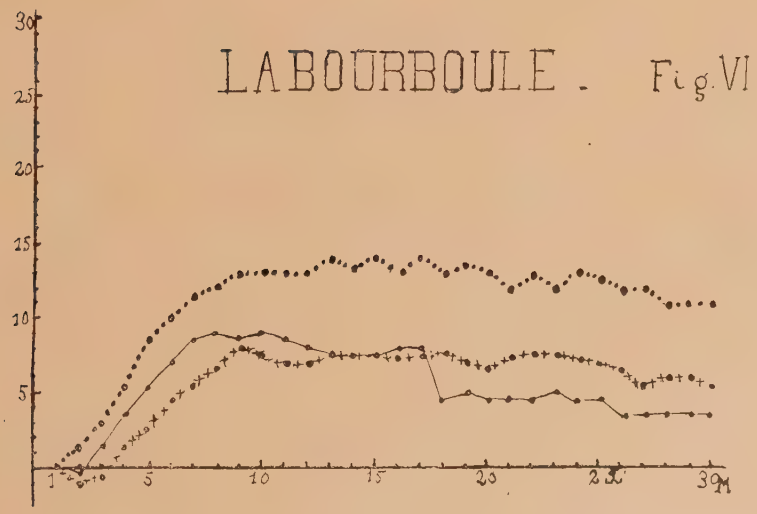
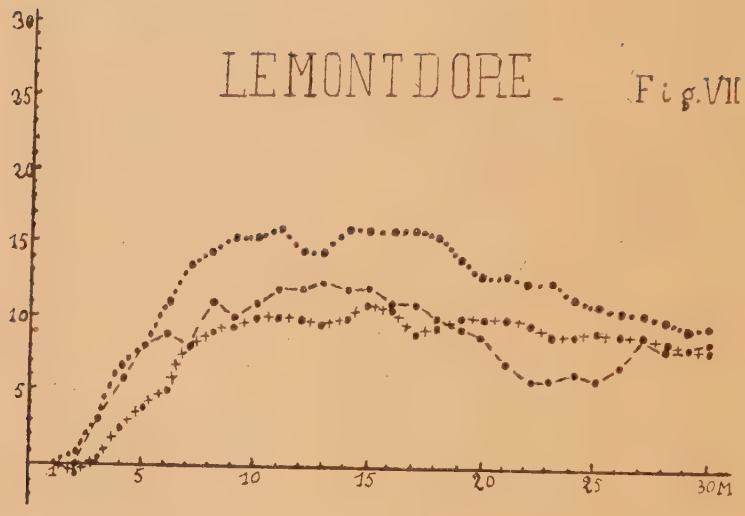
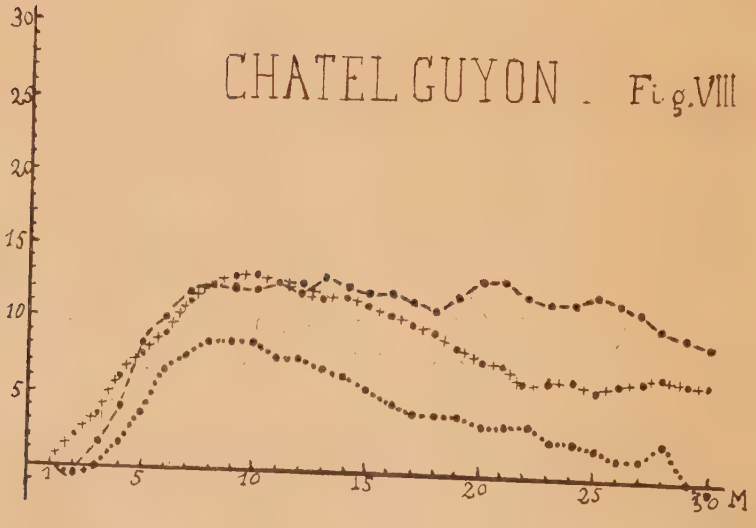

30
25
20
15
10
5
1
5
10
15
20
25
30
M
LABOURBOULE .

Fig. VI


LEMONTDORE.
Fig.VII
30
25
20
15
10
5
1
5
10
15
20
25
30M


CHATELGUYON.
Fig.VIII
30
25
20
15
10
5
1
5
10
15
20
25
30 M

La simple comparaison des courbes permet déjà de saisir le phénomène que nous voulions mettre en évidence, puisque les familles de courbes obtenues pour les trois eaux minérales expérimentées se trouvent toutes trois situées entièrement en dessous de la famille de courbes obtenues pour le sérum physiologique. Mais pour interpréter de façon plus précise l'ensemble de ces résultats, nous avons procédé de trois manières; pour chacune de ces courbes nous avons retenu trois données :

1° L'aire comprise entre la courbe et l'axe des temps d'une part et d'autre part entre l'ordonnée de 1 minute et celle de 20 minutes (S).

2° Le chiffre maximum fourni par le plethysmographe qui correspond au maximum de développement de la papule d'œdème (M).

3° Le rapport de ce maximum au temps mis pour l'atteindre (R).

Voir tableau VIII

Quelle que soit la donnée considérée, S, M ou R, on constate facilement que la valeur maximum obtenue pour chacune des eaux minérales est inférieure à la valeur minimum correspondante obtenue pour le sérum physiologique. Ce qui corrobore les constatations faites à première vue à savoir que toutes les courbes correspondant aux eaux minérales sont sous-jacentes au faisceau de courbes déterminé avec le sérum physiologique.

Ces constatations précises et quantitatives nous paraissent devoir être retenues dans la démonstration d'une action des trois eaux minérales expérimentées antagonistes de l'histamine.

TABLEAU VIII

1° Comparaison des aires (S) :

	S Mx	S Mn	S Moy
Sérum Physiologique (414,25 - 311,5 - 333,5 - 276,5 - 368,5)	414,25	**276,5**	340,85
La Bourboule (205,5 - 103,75 - 118,75)	**205,5**	103,75	142,66
Le Mont-Dore (233,5 - 173 - 142,5)	**233.5**	142,5	183
Châtel-Guyon (96,25 - 178,75 - 186).	**186**	96,25	153.66

2°Comparaison des « Maximum » (M) :

	M Mx	M Mn	M Moy
Sérum Physiologique (29,5 - 21 - 23,5 - 20,5 - 26,5).	**29,5**	**20,5**	24,20
La Bourboule, (14 - 8 - 9).	**14**	8	10,33
Le Mont-More (16 - 12,5 - 11).	**16**	11	13,16
Châtel-Guyon (8,5 - 13 - 13).	**13**	8	11,5

3° Comparaison des Rapports (R) :

	R Mx	R Mn	R Moy
Sérum Physiologique : (2,95 - 2,1 - 2,35 - 2,05 - 1,77).	2,95	**1,77**	2,24
La Bourboule. (1,08 - 0,89 - 1,12).	**1,12**	0,89	1,03
Le Mont-Dore. (1,45 - 0,96 - 0,73).	**1,45**	0,73	1.05
Châtel-Guyon. (1,06 - 1,44 - 1).	**1,44**	1	1,16

Signification des Résultats obtenus

Les diverses expériences rapportées dans les chapitres précédents nous montrent que dans certaines conditions les eaux minérales peuvent effacer ou atténuer les effets de l'histamine. On serait donc tenté à première vue de les ranger à côté de ces médicaments d'apparition récente que sont les antihistaminiques de synthèse. La comparaison ne peut être que très lointaine et nous n'avons nullement voulu démontrer que l'action des cures thermales était analogue en tout point à celle de ces antihistaminiques.

La clinique s'y oppose d'abord.

Les antihistaminiques en effet ont une action qui se caractérise par son efficacité immédiate et la faible durée de son action. Les cures thermales au contraire n'ont pas toujours une action immédiate décisive mais leur intérêt principal réside dans le fait que leur effet est durable et profond.

D'autre part nous savons bien maintenant que dans l'asthme par exemple les antihistaminiques sont loin d'avoir une action régulière et effficace; et que pour quelques succès imprévisibles ils nous procurent beaucoup d'échecs. De même dans les

autres affections de mécanisme histaminique supposé et dans lesquelles les cures thermales ont une action généralement heureuse : migraine, eczéma, en particulier, on ne peut pas dire que les antihistaminiques de synthèse aient une action d'une supériorité thérapeutique incontestable.

Le parallèle entre ces agents pharmaco-dynamiques et les cures thermales semble donc assez lointain. Ces dernières sont avant tout des modificatrices du terrain et c'est ce qui explique la stabilité des résultats qu'elles procurent. Ainsi dans l'asthme il est maintenant classique de se référer aux travaux de Santenoise qui ont analysé un certain nombre des éléments caractéristiques du terrain asthmatique : abaissement du pouvoir cholinestérasique du sang, aptitude particulière aux réactions vaso-constrictrices dans le territoire pulmonaire, hypo-excitabilité du centre respiratoire et cet auteur a montré que les cures thermales justement modifiaient ces divers caractères du terrain asthmatique et que dans cette mesure s'expliquait l'action durable de la crénothérapie.

Dans la migraine on pourrait évoquer des mécanismes analogues si les travaux concernant le terrain dans cette affection étaient aussi avancés qu'en ce qui concerne l'asthme. On sait par exemple que certaines migraines sont électivement influencées dans leur déclenchement par le déplacement de l'équilibre acide-base dans le sens de l'alcalose ou plus rarement de l'acidose; or, on sait l'influence équilibrante de certaines cures thermales sur l'état acidobasique des humeurs et ces cures sont justement actives chez beaucoup de migraineux.

Il est donc imprudent et inexact d'établir un parallèle étroit entre les antihistaminiques de syn-

thèse et les eaux minérales; cependant il ne semble pas que les travaux rapportés dans ce travail soient sans aucune signification.

Ils nous permettent d'abord de comprendre certaines actions immédiates du médicament thermal, par exemple l'action asséchante et décongestive de l'eau du Mont-Dore chez certains malades en cure. De même il nous a été rapporté des observations d'enfants en état de dyspnée continue du type asthmatiforme qui voyaient leur gêne respiratoire disparaître immédiatement et complètement, pour un jour ou deux, après un séjour dans la salle d'inhalations de La Bourboule. Ces faits sont évidemment à rapporter non pas à une modification du terrain mais à un effet immédiat de l'eau à son point d'application; et nos expériences des chapitres II et III réalisent des conditions expérimentales bien voisines de ces circonstances cliniques.

Par contre nos expériences sur l'animal entier rapportées au chapitre I peuvent évidemment être considérées comme cherchant à réaliser les effets tardifs de la cure thermale elle-même. Mais là nous nous écartons évidemment beaucoup de l'action des antihistaminiques de synthèse dont le propre justement est de voir leur action disparaître aussi rapidement que leur présence dans l'organisme. L'atténuation des effets respiratoires et généraux d'un aérosol d'histamine, chez les cobayes traités pendant trois semaines par des injections d'eaux minérales, ne rapproche donc pas les eaux minérales des antibistaminiques de synthèse; et dans ce cas l'effet « antihistaminique » de ces cures relève d'un mécanisme très différent et qu'il y aurait lieu d'analyser.

Ainsi pouvons-nous donc conclure de nos recherches à l'existence certaine d'un pouvoir antihista-

minique des eaux minérales sans que la reconnaissance de cette propriété implique rigoureusement une analogie ou un parallélisme d'action avec les médicaments récemment proposés sous le nom d'antihistaminiques de synthèse.

Conclusions

Ce travail apporte à la fois une revue des travaux expérimentaux antérieurs sur le pouvoir antihistaminique des eaux minérales et notre contribution personnelle à cette question qui se rapporte exclusivement à trois eaux minérales : La Bourboule (source Choussy), le Mont-Dore (source Chanteurs) et Châtel-Guyon (source Suzanne). Cette étude expérimentale a été abordée de trois manières :

1° Sur « l'animal entier » (cobaye) des injections quotidiennes d'eau minérale répétées pendant 3 semaines ont déterminé une protection partielle de l'animal contre les effets respiratoires et généraux d'un aérosol d'histamine et cette protection durait encore 3 semaines après la fin des injections.

2° Sur les « organes isolés » nous n'apportons pas de contribution personnelle mais nous rappelons les travaux antérieurs sur l'intestin isolé en ce qui concerne Châtel-Guyon et sur la bronche isolée en ce qui concerne La Bourboule et le Mont-Dore.

3° L'étude de l'évolution de la Réaction de Lewis en milieu hydrominéral poursuivie à l'aide

d'un appareil permettant de suivre les variations de volume de la papule d'œdème, nous a apporté un nouvel argument en faveur de cette action anti-histaminique.

Cet ensemble de travaux ne nous semble pas n'avoir qu'un intérêt théorique puisque, avec les eaux expérimentées, il y a bien longtemps que des cures thermales ont été préconisées dans des affections dont le mécanisme histaminique est généralement admis.

Le Président de la Thèse :
MERIEL

Vu : Le Doyen :
LEFEBVRE

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 30 Mai 1951
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
P. DOTTIN

Bibliographie

G. Carraud : Pouvoir Phylactique de l'eau de Châtel-Guyon vis-à-vis du bichlorhydrate d'histamine. *Presse thermale et climatique* (février 1947).

Chiray, Justin-Besançon, Debray et Lacour : Action antihistaminique des eaux minérales. Antagonisme de l'histamine et des eaux de Châtel-Guyon et de Pougues sur l'intestin isolé de cobaye. *Paris Médical*, t. 29, 1939.

R. Cuvelier, J. de la Tour et P. Tronche : Pouvoir antihistaminique des eaux minérales étudiées sur la bronche isolée. Congrès de l'A.F.A.S., Clermont-Ferrand,, 1948.

R. Cuvelier, P. Tronche et J. Noël : Le Pouvoir antihistaminique des eaux minérales étudiées par la Réaction de Lewis. — Congrès de lA.F.A.S., 1948, Clermont-Ferrand.

E. Duhot et R. Cuvelier : Test de la boule d'œdème d'Aldrich et Mac Clure pratiqué avec les eaux minérales. *Annales de la Société d'Hydrologie de Paris*, N° 2, 1932-33.

E. Duhot, J. Paris et M. Fontan : Recherches sur la toxicité du bichlorhydate d'histamine pour le cobaye et sur la protection par les eaux de Contrexéville. *Ann. Inst. d'Hydro. et Clim.* T. 16 (n° 58). Avril - Juin, p. 90.

E. Duhot et M. Fontan : Choc histaminique et eau de Vittel. Ann. Inst. Hydro. et Climat., 16-3 (n° 59). Juillet 1944 - Septembre 1945.

A. Fournier : Contribution à l'étude expérimentale et clinique de l'Histamine. *Thèse*, Marseille, 1939.

Halpern : Les antihistaminiques de synthèse. Essais de Chimiothérapie des états allergiques. *Archives internat. de Pharmaco-dynamie et de Thérapie*, vol. 68, n°s 3 et 4, 1942.

L. Justin-Besançon, L. Lecœur et J. de la Tour : Recherches sur l'action des eaux de Vichy dans l'*Asthme*. Semaine des Hôpitaux, 2 avril 1950.

Laroche, Saidmann et Hadjipavlos : De l'emploi de l'élément thermique dans les réaction cutanées à l'histamine. *Compte rendu Société Biol.*, 1938.

Lœper et Coll : La spécificité chimique en sémeiologie. Masson, 1944.

Pasteur - Vallery - Radot : Précis des Maladies Allergiques. Flammarion, 1949.

C. C. Pfeiffer, E. H. Jenney et H. L. Williams (Chicago) : A Dedmal Plethysmograph for the recording of skin-whealing reactions. *Journal of Laboratory and Clinical Medecine*. November 1947.

Roussy et Mosinger : La réaction cutanée locale à l'histamine, modifications physiologiques et pathologiques et son mécanisme. *Presse médicale*, 26 Avril 1933.

Vexenat : La bronche isolée. *Thèse*, Paris 1929.

Villaret et Justin - Besançon : Hydrologie expérimentale. Masson 1933.

Dépôt lég. Aa 97, 2e trim. 51

Imp. Toulousaine Vve Lion et Fils, rue Romiguières